

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1940

N-

THÈSE

268

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

René, François, Marcel LACROSAZ

Né le 4 Janvier 1915, à Genève (Suisse)

**Etude du nævus mésoenchymateux
et de sa dégénérescence maligne**

Président : LEROUX, Professeur.

IMPRIMERIE ARTISTIQUE MODERNE

A. LAPIED

24, rue Monsieur-le-Prince, VI^e

—
1940

268

THESE

DE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Monsieur JULES LAFONT

Médecin à la Faculté de Médecine de Paris

Étude du rôle du système nerveux

et de sa fonction dans les maladies

du système nerveux

IMPRIMERIE ANONYME MODERNE

A. LAFONT

10, rue de la Harpe, Paris

1920

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1940

N

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

René, François, Marcel LACROSAZ

Né le 4 Janvier 1915, à Genève (Suisse)

Etude du nævus mésenchymateux et de sa dégénérescence maligne

Président : LEROUX, Professeur.

IMPRIMERIE ARTISTIQUE MODERNE

A. LAPIED

24, rue Monsieur-le-Prince, VI^e

1940

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLERY RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	LOEPER.
	RATHERY.
	LEREBOULLET.
	NOBECOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance	LAINEL-LAVASTINE.
Clinique des maladies des enfants	GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	GUILLAIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	LEMIERRE.
Clinique des maladies du système nerveux	CUNEO.
Clinique des maladies infectieuses	GOSSET.
Clinique chirurgicale	GREGOIRE.
	LENORMANT.
	VELTER.
	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale	N...
	HAZARD.
	MULON.
Professeurs sans chaire	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIETY Pathologie médicale.
 BERNARD Etienne. Pathologie médicale.
 BESANÇON (Justin). Hydrologie.
 BONNET Bactériologie.
 BOULANGER .. Chimie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BROUET Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CACHERA Pathologie médicale.
 CORDIER Anatomie.
 COSTE Pathologie médicale.
 COUVELAIRE (Roger). Urologie.
 DELARUE Anatomie pathologique.
 DELAY Pathologie médicale.
 DEGREG (H.) .. Physique.
 DESOILLE Médecine légale.
 DIGONNET Obstétrique.
 DOGNON Physique.
 FEVRE Pathologie chirurgicale.
 FUNCK-BRENTANO. Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GARCIN Pathologie médicale.
 M^{re} GAUTHIER-VILLARS. Anatomie pathologique.
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES ... Pathologie médicale.

MM.

GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOUL.. Obstétrique.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LENEGRE Pathologie médicale.
 M^{re} J. LEVY... Pharmacologie.
 MARCHAL Pathologie médicale.
 MENEGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET Pathologie médicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PATEL Pathologie chirurgicale.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHEL Physiologie.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 SICARD Pathologie chirurgicale.
 SOULIE Pathologie médicale.
 SUREAU Obstétrique.
 TURPIN Pathologie médicale.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.
 GUENIOT Obstétrique.
 HEITZ-BOYER . Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS .. Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER ... Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 VAUDESCAL ... Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE .	Clinique médicale.	BASSET	Clinique chirurgicale
BRULE		BROCQ	
CATHALA		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER ...	
CHEVALLIER..		de GAUDART	
DONZELOT		d'ALLAINES..	
DUVOIR		LEVEUF	
GASTINEL		MOULONGUET..	
HUGUE VIN		MOURE	
LAROCHE (G.)..		QUENU	
LIAN			
MOREAU			
PIEDELIEVRE..			
SEZARY			

MM.

ECALLE	Clinique obstétricale
METZGER	
PORTES	
VIGNES	

V. — CHARGES DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 septembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

*que je remercie du fond du cœur de
tous les sacrifices qu'ils se sont im-
posés pour moi.*

*Qu'ils trouvent ici le témoignage de
ma profonde reconnaissance et de
mon amour filial.*

A MA GRAND'MERE

A MES SŒURS

en témoignage de mon affection.

A MA FIANCEE

*Qu'elle trouve ici l'expression de toute
ma tendresse.*

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur R. LEROUX,
Professeur d'Anatomie Pathologique
à la Faculté

*qui nous a fait le grand honneur de bien
vouloir accepter la présidence de
cette thèse.*

*Q'il trouve ici l'expression de notre re-
connaissance et de nos sentiments
très respectueux.*

A Monsieur le Professeur CAILLIAU,
Professeur d'Anatomie Pathologique
à l'Ecole de Médecine de Rouen,

que nous remercions de nous avoir inspiré cette thèse, tout en nous aidant de ses précieux conseils au cours de son élaboration.

Nous lui exprimons ici, avec notre respectueuse admiration, notre profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur H. JANSION,
Chef des Laboratoires de l'Hôpital Franco-Musulman,

qui nous a toujours réservé le meilleur accueil dans son service et a mis à notre disposition toutes les ressources de son Laboratoire.

A Mademoiselle BREBANT,
Assistante de Monsieur le Professeur CAILLIAU,

en témoignage de nos remerciements et de notre reconnaissance très sincère.

A LA MEMOIRE DE NOS MAITRES

Monsieur le Professeur M. LABBE,
Monsieur le Docteur M. PINARD.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

Monsieur le Professeur LENORMANT,
Monsieur le Docteur TREMOLIERES,
Monsieur le Docteur MOUSSOIR,
Monsieur le Professeur OCKYNCZIC,
Monsieur le Professeur BEZANÇON,
Monsieur le Professeur LEREBoullet,
Monsieur le Docteur MONOD,
Monsieur le Professeur BASSET,
Monsieur le Professeur METZGER,
Monsieur le Docteur THALHEIMER.

A NOS MAITRES A LA FACULTE.

A NOS COLLEGUES
DE L'HOPITAL FRANCO-MUSULMAN

A TOUS NOS AMIS

I. — INTRODUCTION

Tout paraît avoir été dit sur les *noevi* et leurs conséquences évolutives.

Cependant l'étude d'un cas complexe nous a décidé à reprendre cette question si controversée.

Chez un sujet de 41 ans, nous avons pu observer une triple malformation *noevique* qui est restée silencieuse pendant des années, et a évolué à la suite d'un traumatisme, avec tumeur pigmentée très maligne, répondant à un sarcome mélanique.

Ce sarcome résultant de la dégénérescence d'un *noevus* mésenchymateux nous a paru mériter une étude détaillée en raison de la rareté relative de ces *noevi*, de leur pathogénie discutée et aussi en raison de la vieille conception de Ribbert qu'ils évoquent, et les interprétations si variées qu'a suscitées de tout temps l'étude des tumeurs pigmentaires.

II. — ÉTUDE CLINIQUE. OBSERVATION

M. H... G..., 41 ans.

Opéré dans le service pour noevo-carcinome.

Ce malade, mobilisé le 29 août 1939, présentait à ce moment, selon lui, une grande tache pigmentaire, de couleur bleue, au niveau de la région sous-claviculaire droite (ce n'est qu'après l'intervention chirurgicale que nous avons vu le malade, de sorte que nous sommes obligés de décrire son affection d'après les détails qu'il nous donne). Dès sa naissance, il aurait présenté à ce niveau une tache de même apparence, de la dimension d'un grain de blé, et il est impossible de préciser s'il s'agissait simplement d'une petite plaque pigmentée ou s'il y avait là une petite tumeur. Cette tache se serait étendue durant la première année de l'enfance, si bien que le malade ne se souvient pas de son évolution mais l'a toujours vue sous l'aspect qu'elle avait dernièrement : arrondie, large comme une paume de main, allant de quelques travers de doigt au-dessous de la clavicule droite jusqu'au voisinage du mamelon et du sternum, de couleur bleue, finement pigmentée, sans zones de peau normale, semble-t-il, ne présentant aucun relief.

À la palpation, on avait la sensation d'une multitude de petits grains qui, eux-mêmes, donnaient l'impression d'être enrobés dans une masse indurée faisant corps avec la peau. Cette masse n'était pas adhérente aux plans sous-jacents, mais à son niveau la peau avait perdu sa souplesse et la tumeur se déplaçait d'un seul bloc.

Cette affection ne gênait pas le malade, n'était pas douloureuse et du fait qu'elle n'évoluait pas, le malade ne s'en inquiétait jamais.

Le malade n'a pas d'antécédents pathologiques à signaler. On ne retrouve chez lui que des caries dentaires précoces. Ses parents sont morts, son père à 44 ans, d'une affection pulmonaire (?) qui l'aurait emporté en vingt-quatre heures; sa mère à 52 ans, d'une affection pulmonaire également dont il est im-

possible de préciser la nature. Il a un frère qui vient d'être démobilisé (réformé), une sœur morte à 45 ans d'une intervention pour fibrome; deux autres sœurs sont bien portantes.

Il est marié; sa femme est bien portante, a eu quatre grossesses : trois enfants à terme, âgés respectivement de 5, 10 et 19 ans; une quatrième grossesse se serait terminée à 6 mois par l'accouchement d'un fœtus macéré.

Au moment de sa mobilisation, le malade est en parfaite santé apparente. Le 5 septembre, en déchargeant un camion, il reçoit un violent coup de madrier au niveau de la région sous-claviculaire droite, à l'endroit précis de sa tache pigmentée, qui changea alors rapidement d'aspect dans les heures qui suivirent : apparition d'une tumeur douloureuse, du volume d'un œuf, changement de couleur de la peau qui serait devenue « rose », gêne des mouvements.

Tout semble indiquer qu'il s'est produit un hématome à cet endroit.

Le 19 septembre, le malade est envoyé à l'hôpital de M..., où, d'après la fiche transmise, on aurait fait le diagnostic « d'hématome ancien en apparence ». Le 22 septembre, il y subit une intervention : prélèvement (au bistouri?) d'un fragment pour examen histologique dont le résultat communiqué avec le dossier indique « néo-épithélioma mélanique ». Le malade est alors évacué sur l'hôpital de B..., où, le 20 octobre, on pratique une large exérèse de la tumeur au bistouri électrique.

Un fragment est prélevé pour examen.

Le 15 novembre, la plaie suppure légèrement, les bords sont bourgeonnants, la peau environnante n'est pas infiltrée, sauf en dessous de la clavicule, où elle a perdu sa souplesse et où il est difficile de la plisser.

L'examen complet du malade ne révèle aucune autre lésion. Il n'existe pas de tache mongolique. La recherche des ganglions, spécialement dans les creux axillaires et sus-claviculaires droits est négative.

Depuis la première intervention, le malade a perdu 3 kilos et on a cessé de le peser régulièrement pour éviter toute impression défavorable. Il a conservé un bon appétit mais son facies semble s'altérer.

Examen du sang normal. B.W. négatif.

III. — ÉTUDE HISTOLOGIQUE

L'examen histologique montre, sur différents prélèvements, trois ordres de malformations :

1° D'une part, dans l'épiderme, on distingue une malformation très localisée, un petit noevus comportant des cellules épidermoïdes ségrégées dans une thèque noevique. Ces cellules sont modérément pigmentées. Elles n'accusent aucun caractère de malignité.

2° Dans la zone papillaire correspondance, un hémangiome composé de néoformations vasculo-sanguines dépassant notablement les limites de la zone occupée par le noevus.

Cette malformation comporte les proliférations endothéliales classiques des angiomes ordinaires.

3° En dehors de ces zones et siégeant dans les 2/3 inférieurs du derme sont de petits nodules d'aspect fibromateux, riches en cellules rameuses, pigmentées. Ces nodules répondent à des noevi mésenchymateux, en tous points comparables aux malformations décrites par Balz et Adachi, ou aux noevi bleus de Yadassohn. L'épiderme correspondant à ces nodules dermiques est absolument normal.

4° L'un de ces noevi mésenchymateux a subi la dégénérescence maligne et s'étendant latéralement ainsi qu'en hauteur et en profondeur, il constitue la tumeur mélanique ardoisée dont l'accroissement a suivi le traumatisme et qui a envahi l'hypoderme.

Nous n'insisterons pas sur la structure du *noevus* épidermoïde et des zones angiomateuses qui sont classiques.

Nous préciserons, par contre, celle des *noevi* mésenchymateux non dégénérés et celle du *naevo*-sarcome, dû à l'évolution maligne de l'un de ces nodules. Les *naevi* bleus ne diffèrent pas histologiquement des taches mougoliques. Les éléments qui les constituent sont cependant plus condensés, rassemblés en nodules. Ils siègent dans le tiers inférieur du derme; l'épiderme et la zone papillaire sus-jacents sont normaux, médiocrement pigmentés et on n'observe ni thèques *noeviques* dans l'épiderme, ni ségrégation de cellules malpighiennes, comme on en décrit dans le lentiligo et le *noevo*-carcinome. Ils sont composés de cellules spéciales dispersées dans une trame de fibrilles collagènes et élastiques.

Ces cellules sont de formes variables; elles sont le plus souvent allongées, fusiformes, parfois polygonales ou ovalaires, suivant l'incidence des coupes. Le plus souvent elles sont pourvues de prolongements plus ou moins allongés; parfois très longs, parfois ramifiés. Leur répartition est variable, parfois elles sont groupées en faisceaux et leurs prolongements sont intriqués; parfois elles sont isolées, enfouies dans la substance conjonctive, parfois aussi elles dessinent un réseau par leurs prolongements qui paraissent anastomosés. Dans certains cas, comme l'a décrit DARRIER, elles entourent l'adventice des vaisseaux sanguins confondus avec les cellules périthéliales. Leurs noyaux sont pâles, ovales, réguliers, pauvres en chromatine, masqués par le pigment.

Certaines cellules ont gagné l'hypoderme, elles sont plus espacées, plus volumineuses; leurs noyaux sont plus gros, bossués avec nucléole énorme.

Ces derniers éléments, qui rappellent le sarcome fasciculé, sont manifestement en voie de dégénérescence maligne.

Un pigment mélanique que révèlent très bien l'argentation et la dopa-réaction, dessine les corps cellulaires et leurs prolongements rameux. Ce pigment est fin, poussiéreux; il est abondant dans les cellules et il est mis également en évidence en dehors d'elles.

Il n'atteint jamais le corps papillaire; par contre, il empiète sur l'hypoderme. Ce pigment est également révélé au niveau des cellules conjonctives banales du derme, mais il offre dans ces éléments des caractères spéciaux et apparaît sous l'aspect de mottes, de sphérules, de grumeaux noirs. Il offre dans toutes les cellules les caractères microchimiques et tinctoriaux de la mélanine. La dopa-réaction le montre très fin et poussiéreux dans les cellules rameuses; l'argentation au nitrate d'argent ammoniacal de MASSON révèle aussi cet aspect, mais montre en outre dans les cellules conjonctives banales un pigment grossier en mottes ou sphérules irrégulières.

Ainsi les cellules rameuses décrites seraient des mélanoblastes producteurs de pigment, les cellules conjonctives banales, des chromatophores porteurs d'un pigment qu'elles n'ont pas élaboré.

Le tissu conjonctif qui soutient ces nodules cellulaires est dense, à trame serrée, d'apparence sclérosée, pourvu

de fibres élastiques, constituant autour du nodule une sorte de fibrome périnodulaire répondant vraisemblablement à une stroma réaction de défense.

Nous avons signalé dans quelques-uns de ces noevi bleus la présence de quelques cellules atypiques de par leur volume, leurs caractères chromatiques, l'aspect irrégulier du noyau et nous y avons vu un début de dégénérescence maligne.

C'est une telle dégénérescence généralisée à tout un nodule qui a provoqué la tumeur, et occasionné l'intervention, et qui a envahi l'hypoderme.

La néoplasie, en effet, est constituée par des éléments cellulaires assez comparables à ceux des nodules non dégénérés mais plus volumineux, plus chromatiques, pourvus de gros noyaux souvent bourgeonnants, bosselés avec nucléoles hypertrophiques. Ces cellules sont plus espacées, rappellent le sarcome fasciculé et sont intimement mélangées aux constituants de la substance conjonctive, fibrilles collagènes et élastiques. Elles sont réparties en plages composées d'éléments atypiques, malins, non cohérents, séparés souvent par des fibrilles conjonctives.

Ces cellules sont polymorphes par place, arrondies, ovales, ou fusiformes, les figures de pycnose et caryorhexis y sont fréquentes.

Notons la présence de mitoses nombreuses dans ce nodule dégénéré, mitoses qui sont fréquemment irrégulières, asymétriques, parfois multipolaires et insistons sur le caractère substitutif de la lésion qui prend la place du tissu conjonctif envahi. Des cellules atypiques libres sont disséminées dans l'hypoderme.

Au point de vue pigmentaire, ces cellules malignes ne diffèrent pas des cellules noeviques mésenchymateuses non dégénérées et on y retrouve le pigment fin et poussièreux et le pigment en mottes grossières ou en grumeaux décrits plus hauts, son abondance varie suivant les zones.

En somme, l'étude anatomo-clinique apporte la notion de plusieurs malformations noeviques dont l'une, mésenchymateuse, sans doute particulièrement intéressée par le traumatisme, a subi la dégénérescence maligne.

En effet, cliniquement, le diagnostic de mélanome bleu s'imposait, et le petit noevus épidermique pas plus que les lésions angiomeuses ne pouvaient être retenus dans l'interprétation du processus. La couleur bleue ardoisée évoquait avant toute recherche le mélanome mésenchymateux qui n'a jamais la teinte noire ou brune du lentiligo; on sait que cette teinte est due à ce que la mélanine, vue à travers une certaine épaisseur de tégument, apparaît bleue comme les tatouages à l'encre de Chine, et d'un bleu plus ou moins intense suivant la plus ou moins grande profondeur de la lésion. Le malade affirmait, d'autre part, n'avoir jamais observé dans la région sous-claviculaire droite ni verrues molles, ni lentiligo. Il précisait, par contre, avoir toujours observé en cet endroit, depuis sa naissance, une tache bleue : avant le traumatisme, c'était une tache progressivement accrue jusqu'à atteindre les dimensions d'une paume de la main; après le traumatisme, c'est une tumeur qu'il a observée.

La lésion a donc progressé lentement depuis la naissance, et cette évolution très lente est à opposer à la marche rapide, inexorable du lentiligo qui subit la transformation en noevo-épithéliome.

L'histologie précise la situation topographique des îlots de cellules mésenchymateuses pigmentées, siégeant dans les deux tiers inférieurs du chorion, et l'intégrité de l'épiderme sus-jacent à peine normalement pigmenté et ne montrant à l'examen ni cellules ségrégées, ni thèques noeviques.

Il n'est pas sans intérêt de constater sous le microscope la présence de noevi mésenchymateux non dégénérés, à proximité de la tumeur sarcomateuse et d'autres noevi mésenchymateux accusant un début de dégénérescence maligne (atypie, monstruosités cellulaires, etc...) et de vérifier l'invasion de l'hypoderme par ces cellules atypiques.

La forme allongée, souvent en fuseau des cellules pigmentées, les expansions rameuses qui s'en détachent, leur groupement en traînées suivant la direction des faisceaux conjonctifs, ou en réseau, leur agencement engainant parfois les vaisseaux autour des cellules adventicielles, sont autant de caractères qui les assimilent aux cellules conjonctives intriquées comme elles au sein des fibres collagènes.

Leur morphologie rappelant les cellules fixes à prolongements rameux exoplastiques, leur faible différenciation, leurs affinités chromatiques qui les font apparaître bleues avec le trichrome de MASSON, rouge avec la fuschine, et non teintées par l'éosine, complètent les caractères de parenté.

Enfin le pigment qui occupe le corps cellulaire, les prolongements exoplastiques et les espaces intercellulaires offre les caractères microchimiques et tinctoriaux de la mélanine (argentation, dopa), tandis que les réactions au fer sont négatives.

Ces caractères de la cellule du noevus bleu mésenchymateux se retrouvent dans les cellules tumorales malignes. Toutefois, l'origine mésodermique serait plus délicate à affirmer dans la tumeur en raison du polymorphisme énorme des éléments noevo-sarcomateux, si certains nodules d'aspect indiscutablement mésenchymateux ne comportaient dans leur masse quelques éléments atypiques, monstrueux, trahissant un début d'évolution maligne qui, de ce fait, s'affirme nettement sarcomateuse.

L'observation ici relatée nous a paru ne pas manquer d'intérêt à différents titres.

La mélanosarcome diffère, par l'origine mésenchymateuse de ses constituants histologiques, par son aspect clinique et par son évolution, du noevo-carcinome proprement dit.

« L'affection est notablement rare, disait DARIER, peut-être a-t-elle été souvent confondue par les auteurs avec le noevo-carcinome. »

Déjà, lors de sa publication devant l'Association Française pour l'Etude du Cancer, DARIER remarquait qu'à sa connaissance l'affection n'avait pas jusque-là été décrite et étudiée avec précision.

D'autre part, chez notre sujet, les lésions de malformation sont multiples et nous rencontrons associées, à l'examen des lésions de noevus épithélial, d'angiomatose et de mélanome mésenchymateux.

Il y a là une triple malformation épithéliale, vasculaire et mésenchymateuse, celle-ci seule ayant dégénéré.

Les circonstances au cours desquelles l'examen de telles lésions a été pratiqué ne sont pas non plus sans intérêt.

Un petit mélanome bénin à la suite d'un traumatisme augmente de volume, évolue en tumeur mélanique que le microscope montre sarcomateuse. Importance double, tant au point de vue étiologique qu'au point de vue médico-légal.

Les commémoratifs rapprochés de l'évolution finale nous montrent qu'il existe une différence de malignité entre le sarcome mélanique et le noevo-carcinome, le sarcome mélanique, qui pendant des années est resté en sommeil, se révélant d'une malignité moindre que son homologue épithélial. Et cette malignité évoque celle du mélanome du cheval blanc développé le plus souvent dans le tissu péri-anal et qui ne subit généralement pas la cancérisation, le sujet succombant après une évolution progressive et très lente de son mal, après un accident local, hémorragique, une rupture viscérale; la cachexie survient par destruction ou meiopragie des viscères envahis par d'énormes métastases.

IV. — DISCUSSION ET INTERPRÉTATION DES TUMEURS NOEVIQUES

On sait les controverses qu'a soulevées la question de la pathogénie et de l'origine des noevi.

Tout à tour, l'origine épidermoïde épithéliale, l'origine endothéliale, l'origine mésodermique ont été défendues.

L'école française avec DARIER avait admis l'origine épidermoïde s'expliquant par la ségrégation des cellules malpighiennes et des cellules pigmentaires, due à une dysembryoplasie, confirmant ainsi la conception de UNNA, et infirmant la théorie mésenchymateuse de RIBBERT et la théorie endothéliale. MASSON, avait d'abord admis cette théorie, puis, reprenant la vieille conception de SOLDAN, il envisage les noevi comme des tumeurs nerveuses, la cellule de LANGERHANS, qui élaborerait le pigment serait identifiable aux cellules névrogliales. Ces cellules seraient empruntées aux nerfs et corpuscules nerveux dermiques, et MASSON décrit dans les noevi des formations corpusculaires analogues à celles du tégument.

La théorie neurale pourrait à la rigueur s'étendre aux noevi bleus, c'est à ce titre que nous l'avons citée.

Le grand mérite de MASSON est d'avoir envisagé la pigmentogénèse comme le résultat du fonctionnement d'un réseau, puisant, au niveau des endothélium capillaires, le chromogène (d'origine circulatoire) et lui permettant de cheminer dans ses mailles par une voie circulatoire inter

et intra-cellulaire qui lui donnerait accès auprès des cellules basales de l'épiderme. Les cellules décrites par LANGERHANS, mélanoblastes productrices de pigment, mises en évidence par la dopa-réaction, secrètent une oxydase qui précipiterait le chromogène en pigment et la mélanine ainsi produite est distribuée à l'épiderme d'une part, et au derme d'autre part.

En raison du caractère ambocepteur du réseau permettant la circulation dans les deux sens, le pigment dont peuvent se dessaisir les mélanoblastes peut être distribué aux cellules dermiques qui, portant un pigment qu'elles n'ont pas produit, sont dites chromatophores ou mélanophores et restent insensibles à la dopa-réaction.

Telle est la conception du réseau tropho-mélanique, qui n'est en somme que la mise au point de l'hypothèse de BORREL décrite sous le nom de plan pigmentaire.

Nous ajouterons qu'un réseau analogue reliant les cellules noeviques mésenchymateuses, faisant fonction de mélanoblastes, aux cellules conjonctives et aux endothélium vasculaires, pourrait de même être envisagé dans les deux tiers inférieures du derme. Il faut noter qu'à ces fonctions pigmentogènes semblent, comme l'ont fait remarquer MASSON et les auteurs divers, s'adjoindre des fonctions intervenant dans le métabolisme et dans la trophicité des tissus dermo-épidermiques; cette théorie serait donc la démonstration anatomique des échanges réciproques entre le chorion et l'épiderme.

D'autre part, BRUNO-BLOCH avait démontré le caractère non autochtone du pigment; un chromogène d'origine vraisemblablement circulatoire était amené, selon l'auteur, aux cellules de LANGERHANS qui, secrétant l'oxydase, élaboreraient la mélanine.

BRUNO-BLOCH prépara synthétiquement en partant de la pyrocatechine, une substance, la dioxyphénylalanine, qu'il considère comme l'homologue du chromagène et très voisin de l'adrénaline.

Pour la dopa-réaction, BRUNO-BLOCH immergeant des coupes fraîches (obtenues par congélation) dans la dopa réalise la pigmentation *in vitro* des cellules de LANGERHANS, qui pour lui sont les élaboratrices du pigment.

Toutefois, l'origine autochtone du pigment était toujours défendue par KREIBICH, JARISH et par MEIROWSKY, qui avait réussi à pigmenter un lambeau de peau maintenu en chambre humide à 37° ou exposé aux rayons ultra-violets. Le pigment serait autochtone pour ce dernier auteur et la substance mère du pigment expulsée du noyau serait transformée en mélanine au sein même du protoplasme.

Plus récemment, WILTER reprenait la théorie de RIBBERT et affirmait le caractère mésenchymateux de la cellule de LANGERHANS, élément mobile migrateur, et il envisage le rôle inhibiteur du sympathique et l'antagonisme de l'hypophyse dans le problème de la mélanogénèse.

Comme on le voit, quelle que soit la théorie admise, qu'il s'agisse, dans la pigmentogénèse, d'un chromogène autochtone comme le défend MEIROWSKI, ou d'un chromogène importé, que le pigment soit la résultante d'une oxydation du chromogène non autochtone comme le soutient BRUNO-BLOCH, ou d'une réduction comme l'affirme RONDONI, le problème n'est pas résolu.

Nous ne pouvons que rappeler brièvement ici cette biologie du pigment, malgré son intérêt, à cause de l'incertitude qui règne toujours sur la question de l'origine

et de l'élaboration de la mélanine, et nous limiterons notre étude aux faits prépondérants observés chez notre malade.

Notre observation relate dans une même région topographique une triple malformation : une ségrégation discrète des cellules épithéliales malpighiennes, la présence dans le deux tiers inférieur du derme de cellules mésenchymateuses pigmentées, des angioformations notables et enfin une dégénérescence maligne de certains noevi mésenchymateux survenue après traumatisme.

La notion du noevus mésenchymateux et de sa dégénérescence nous a paru primordiale.

La question des noevi mésenchymateux a été reprise au Congrès des Dermatologistes et Syphiligraphes de langue française tenu à Strasbourg en 1923; le rapport de BRUNO-BLOCH en particulier rappelle l'existence de ces noevi beaucoup plus rares que les noevi pigmentés classiques. La dopa-réaction a élargi la conception des tumeurs pigmentées, sans doute les cellules de l'épiderme et de la matrice des poils sont des mélanoblastes producteurs de mélanine, tandis que les cellules pigmentées du chorion dites chromatophores, sont de simples récepteurs de pigment; la dopa-réaction le prouve.

Mais la même réaction montre qu'il existe chez les invertébrés, et même chez certains vertébrés, chez certaines races de singes, chez la poule nègre japonaise, chez la souris grise, des cellules pigmentaires différentes des chromatophores dermiques, aptes aux fonctions pigmentogènes. C'est ce qu'ont montré cliniquement YADASSOHN et ses élèves, BALZ et ADACHI, TOLDT, WEIDENREICH.

Ces cellules sont mésenchymateuses, différentes des chromatophores par leur siège dans les deux tiers infé-

rieur du derme, allongées, rubannées, fibrillaires, renflées au niveau du noyau. Elles sont chargées du même pigment fin et poussiéreux que les mélanoblastes épidermiques. Ce pigment est élaboré par elles, comme le prouve leur réaction positive à la dopa.

Chez la souris grise, elles forment un réseau pigmenté qui, à travers l'épiderme, donne une teinte gris bleu. Leurs fonctions pigmentogènes est le plus souvent éphémère, et elles régressent, mais expérimentalement par excitation par le radium ou le goudron elles peuvent récupérer leurs fonctions mélanogènes. De tels mélanoblastes mésenchymateux peuvent s'observer cliniquement chez l'homme, en particulier chez les nouveau-nés de race mongole, où ils provoquent cette coloration livide, ardoisée de la région sacrée, connue sous le nom de taches mongoliques. ADACHI, BRUNO-BLOCH ont montré qu'elles peuvent de même être rencontrées dans les races européennes, en particulier à la fin de la période embryonnaire ou dans les premiers jours de la vie chez les jeunes enfants, disparaissant dans les années ultérieures.

Elles sont dopa positives et leur morphologie est celle des cellules noeviques mésenchymateuses signalées chez notre malade.

Chez l'adulte, elles ont été décrites cliniquement par YADASSOHN, sous le nom de noevi bleus, caractérisés par leur coloration gris-bleu-ardoisé distincte du brun plus ou moins foncé des noevi ordinaires. Ce sont des mélanoblastes d'origine mésodermique, qui se montrent dopa positifs et chargés du même pigment poussiéreux et fin que les mélanoblastes épidermiques occupant le corps

cellulaire et ses prolongements. Aussi bien, ces cellules élaborent une oxydase précipitant un chromogène en pigment, d'après la conception de BRUNO-BLOCH; et, productrices de mélanine, elles peuvent s'en dessaisir au profit des cellules conjonctives ordinaires qui s'en chargent et méritent le nom de chromatophores. La prolifération maligne de ces éléments réalise les mélano-sarcomes de l'adulte, comparables à celui que nous avons décrit ici.

Ainsi, le monopole du pigment n'est pas exclusivement dévolu aux cellules malpighiennes.

C'est ce que prouvent les recherches expérimentales de KOU et FUGI chez la poule nègre, de LEPSCHÜTZ chez la souris grise badigeonnée au goudron, qui réalise des proliférations réactionnelles de ces cellules pigmentaires comparables à celles des mélanosarcomes.

Une telle prolifération est spontanément observée dans de nombreuses tumeurs du globe oculaire. On sait que le pigment oculaire n'est élaboré que pendant la vie embryonnaire, elle est limitée dans le temps comme dans la plupart des taches mogoliques et des pigmentations de la souris grise.

Et cette limitation à la vie embryonnaire des fonctions mélanogènes revêt, comme le dit BRUNO-BLOCH, une importante téléologique considérable, car la labilité ou la sensibilité aux agents internes ou externes (lumière) serait, si elles persistaient, désastreuses pour le fonctionnement de l'organe visuel. La dégénérescence maligne de ces cellules pigmentées n'est en somme que le réveil des fonctions élaboratrices du pigment.

C'est également aux mélanoblastes mésenchymateux répartis particulièrement dans le tissu conjonctif péri-

rectal qu'il faut attribuer la prolifération de ces tumeurs connues sous le nom de mélanome du cheval blanc, qui, comme nous l'avons dit plus haut, diffèrent notablement des mélano-sarcomes observés dans la race humaine.

Ces faits conduisent à se demander quel est le rôle joué par la pigmentation dans la dégénérescence maligne.

BRUNO-BLOCH considère que le rôle cancérigène de la mélanine et de ses produits précurseurs est une hypothèse assez plausible depuis que nous connaissons la production expérimentale de carcinome par le goudron et les agents chimiques. Les recherches de JAGER sur le mélanome du cheval blanc démontrent que chez ces animaux les cellules ectodermiques perdent la propriété d'oxyder les produits précurseurs de la mélanine, d'où la couche blanche du pelage. Dès lors, ces produits et leurs dérivés, répartis dans le tissu conjonctif, les glandes sudoripares, les surrénales, etc..., y subissent la transformation en pigment; ces tissus prolifèrent et réalisent des mélanomes. Cependant, cette hypothèse séduisante n'a pu jusqu'ici être démontrée expérimentalement.

La notion du *noevus* mésenchymateux pose une question qui ne manque pas d'importance, celle de l'origine conjonctive de tous les *noevi*.

Déjà MASSON avait insisté sur l'unicité probable de tous les mélanomes. Ces tumeurs sont en effet toutes semblables au point de vue structural; elles évoluent à peu près toutes sur le même type. On peut rencontrer des mélanomes dans presque tous les tissus, sur les muqueuses pavimenteuses, buccales, nasales, pharyngées; on les a décrits sur l'intestin, la vésicule biliaire, la surrénale, les méninges, sur la choroïde, le corps ciliaire. Partout où BORREL a décrit le plan pigmentaire, c'est-à-dire dans

toutes les régions où les épithélium reposent sur le tissu conjonctif, on peut observer des mélanomes. Aussi peut-on dire que les mélanomes sont ubiquitaires.

C'est en considération de ce substratum unique et ubiquitaire que RIBBERT avait attribué aux tumeurs mélaniques une origine mésenchymateuse, puisque le tissu conjonctif est ubiquitaire et partout semblablement constitué.

Aussi bien, MASSON fait remarquer que le système nerveux, lui aussi, est ubiquitaire et partout structuré sur le même mode. Et l'auteur, reprenant la théorie de SOLDAN, assigne aux noevi et aux mélanomes une origine nerveuse névroglique, et il les compare aux paragangliomes.

Des liens étroits unissent en effet le tissu pigmentaire et le tissu nerveux, chez les vers et les amphibiens.

D'après MASSON, il existerait des systèmes nerveux parcellaires, d'origine locale, raccordés au grand système nerveux cérébro-spinal avec lequel ils forment un tout, systèmes comparables à la ligne latérale des poissons. Telles seraient la placode olfactive, la placode de la muqueuse digestive, la placode du sympathique (paraganglion) et la placode d'origine épidermique (cellule de Langerhans et cellule des corpuscules tactiles).

Les éléments ganglionnaires, les cellules de Schwann, les paraganglions auraient, par convergence, des formes tumorales analogues, en raison de l'homologie de leurs fonctions et en dépit de leurs origines diverses.

Nous reviendrons plus loin sur les difficultés que suscite une telle théorie.

D'autre part, pareille difficulté ne se rencontre pas

si l'on fait crédit à l'hypothèse de RIBBERT, à l'origine mésenchymateuse des mélanomes.

C'est la théorie qui a été récemment reprise par VILTER à la réunion dermatologique de Strasbourg, juillet 1935.

L'auteur appuie sa conception non plus sur la biochimie du pigment, mais sur les données physiologiques du problème de la mélanogénèse et sur l'endocrinologie pigmentaire. Dans une étude remarquable, il envisage la mélanogénèse des invertébrés, des vertébrés inférieurs et celle de l'espèce humaine. Il étudie le conditionnement neuro-tumoral de l'activité du système mélanique de l'organisme et distingue deux régulateurs de la vie végétative de l'organisme présidant aux destinées des cellules pigmentées, le système nerveux sympathique d'une part, et l'hypophyse d'autre part.

VILTER interroge chez l'animal le sympathique dont l'excitation provoque la rétraction morphologique du mélanocyte; l'adrénaline, l'éphédrine provoquent une diminution de la pigmentation. L'emploi du fond blanc lumineux, l'hypophysectomie provoquent le tonus du sympathique et le pâlissement du tégument de l'axolote. Le sympathique est donc agent inhibiteur dans la mélanogénèse.

Cette action du sympathique est normalement contrebalancée par la sécrétion hypophysaire, qui est antagoniste. L'injection d'extraits hypophysaires ou de greffe de tissu hypophysaire montrent le rôle favorisant de la glande pituitaire.

Reprenant les expériences de SAINTON, VILTER montre que chez l'oiseau l'emploi de la thyroxine entraîne

le blanchiment des plumes, l'exophtalmie, tout un ensemble de symptômes sympathicotoniques.

On sait que certains auteurs ont envisagé la folliculine comme un agent de la mélanogénèse.

Chez les vertébrés supérieurs, bien que les réactions soient plus discrètes chez les mammifères et chez l'homme, on pourrait contrôler des réactions sympathiques et hypophysaires analogues; la pigmentation gravidique semble bien attribuable à l'hypertrophie de la glande pituitaire (cellules de la grossesse) et l'hyperpigmentation post-actinique elle-même relèverait de la baisse locale du tonus sympathique cutané. Chez l'addisonnien, c'est la déficience adrénalinique et la chute du tonus sympathique qui entraînerait la mélanodermie.

Comparant la mélanocyte de l'oiseau à celui de l'homme, VILTER leur attribue des réactions fonctionnelles identiques et admet dans les deux espèces l'origine dermique et par conséquent mésenchymateuse de ces cellules.

Cet auteur tire de ses recherches certaines conclusions qui méritent d'être rapportées.

Le mélanocyte dendritique, ou cellule de Langerhans, serait le seul élément qui élabore le pigment, et la cellule malpighienne n'est qu'un récepteur, un dépositaire d'une mélanine exogène.

La pigmentogénèse aurait un réglage neuro-hormonal, le sympathique jouant un rôle inhibiteur, l'hypophyse un rôle activant.

Les mélanocytes des batraciens, des reptiles, des oiseaux seraient d'origine dermique; chez les batraciens et les reptiles, il émigre du derme dans l'épiderme, et cette migration est plus hâtive encore chez l'oiseau.

Le mélanocyte de la peau des mammifères, identique morphologiquement et fonctionnellement à celui des vertébrés inférieurs, serait d'origine dermique mésenchymateuse.

Cette théorie, qui rattache au mésenchyme tout le problème de la mélanogénèse, nous a paru mériter une large citation dans notre essai d'interprétation d'un *noevus* mésenchymateux dégénéré.

Devant une telle complexité des interprétations pathogéniques, on se trouve singulièrement embarrassé pour prendre position dans la question de la mélanogénèse et des *noevi* pigmentaires.

Faut-il refuser crédit à l'ancienne théorie de UNNA reprise en France par DARIER, théorie qui paraissait solidement étayée?

Doit-on suivre MASSON dans cette conception si séduisante des *noevi*, tumeurs nerveuses, que l'auteur a si finement précisées dans différents mémoires illustrés par des images des plus impressionnantes?

N'est-il pas plus rationnel, plus conforme à la physiologie et aux données expérimentales, de reprendre l'ancienne théorie mésenchymateuse de RIBBERT en la complétant par les faits si brillamment rapportés par VILTER?

D'une part, il paraît vraisemblable que certains *noevi* résultent d'une malformation nerveuse et réalisent le complexe histologique des gliomes. Mais la clinique nous a montré le plus souvent des *noevo*-carcinomes dont l'évolution hâtive et la haute malignité cadrent mal avec l'allure des gliomes et des névromes. Ces tumeurs n'ont

généralement qu'une malignité locale, elles n'ont ni la dissémination rapide par métastases, ni le caractère envahissant et destructeur des *noevo-épithéliomes*; ces derniers seraient peut-être justiciables de l'interprétation ancienne de *UNNA*, et il semble difficile de les faire rentrer dans le groupe des *noevo-sarcomes*.

Car, si la théorie *mésenchymateuse* semble très acceptable et très justifiée, elle s'applique à des tumeurs qui, très infectantes à leur phase ultime, peuvent rester longtemps tolérées par le porteur, et nous savons que les *noevi bleus dégénérés* n'évoluent pas comme les *noevo-carcinomes*.

Peut-être faut-il voir dans ces réactions tumorales variées l'effet inégalement pernicieux du poison cancérigène, qu'il s'agisse de la mélanine comme le suggère *BRUNO-BLOCH*, ou de toute autre substance, l'agent cancérisant ayant des effets différents suivant qu'il atteint une cellule épidermique ségrégée, une cellule *mésenchymateuse*, une cellule nerveuse.

Il existe tant de dissemblance dans les faits observés, qu'il n'est pas possible de les rattacher tous à la même interprétation pathogénique et les divergences si marquées qui ont toujours opposé les auteurs qui ont abordé ce problème trouveraient là leur explication.

On a appliqué à juste titre l'adage « *noli me tangere* » aux *noevi*, et nombreux sont les cas où un *noevus* excisé ou traumatisé, soumis à des irritations incessantes, a subi la dégénérescence maligne. Aussi bien, faut-il toujours éviter l'exérèse chirurgicale.

Chez le sujet que nous avons suivi, il semble bien que le traumatisme n'a pas été étranger au déclenchement de la malignité.

La biopsie elle-même n'est pas sans danger si l'on n'use pas du bistouri électrique. Nous croyons qu'il est préférable, lorsque le diagnostic est incertain et demande des précisions, de pratiquer d'emblée l'électro-coagulation au moment même où l'on effectue le prélèvement. On ne saurait trop mettre en garde le praticien vis-à-vis de l'évolution désastreuse du *noevus irrité*.

Le traumatisme d'un *noevus*, quand il est suivi de dégénérescence maligne, comme le fait s'est produit chez le sujet qui fait l'objet de cette étude, pose une question d'importance, d'ordre médico-légal.

Nous ne pouvons passer sous silence la question du traitement du *noevus méenchymateux*.

La ligne de conduite qui semble la plus prudente est, à notre avis, la suivante :

On ne traitera pas les petits *noevi* qui n'occasionnent ni gêne, ni troubles fonctionnels, mais on les surveillera attentivement.

Si le *noevus* augmente de volume et subit des poussées, il ne faut pas temporiser, mais le traiter comme le *noevus dégénéré*.

Celui-ci est justiciable de l'électrolyse linéaire s'il est de petit volume, de l'électro-coagulation si les dimensions sont notables. Le bistouri électrique est aussi très conseillé; il nous a paru n'offrir qu'une sécurité moindre.

La radiothérapie est inopérante.

V. — CONCLUSIONS

1. — Il existe dans le derme un système pigmentaire d'origine mésenchymateuse. Ce système, identifié dans les races animales et humaines, disparaît le plus souvent dans le premier âge, mais peut laisser parfois des groupes cellulaires qui répondent aux taches mongoliques et aux *noevi* bleus de YADASSOHN.

2. — Cliniquement, ces *noevi* apparaissent sous l'aspect de taches bleues ardoisées, livides, telles qu'on peut les observer chez les nouveau-nés de race mongole, au niveau de la région sacrée, et sont susceptibles de confluer en larges macules, parfois saillantes et tendant à la dégénérescence maligne.

3. — Histologiquement, ces *noevi* sont constitués par des îlots de cellules conjonctives rameuses, et la plupart de ces éléments sont chargés de pigments et offrent les caractères biochimiques des mélanoblastes producteurs de mélanine.

4. — La dégénérescence maligne des *noevi* bleus donne des sarcomes mélaniques.

5. — La malignité des sarcomes mélaniques provenant de la dégénérescence de ces *noevi* est peut-être moindre

que celle des noevo-carcinomes, sauf à leur phase évolutive ultime; elle peut rester latente pendant des années pour se déclencher brutalement avec envahissement local et métastases.

6. — Les sarcomes mélaniques développés sur les noevi bleus ont une évolution qui n'est pas comparable à celle du mélanome du cheval blanc, dont la malignité est discutable.

7. — Comme les noevo-épithéliomes, dérivés du lentigo ou des verrues molles, les noevi mésenchymateux paraissent pouvoir dégénérer sous l'effet d'un traumatisme ou d'une irritation.

8. — Du point de vue pathogénique, ces noevi mésenchymateux relèvent, comme tous les noevi, d'une malformation; cependant, les troubles de la physiologie endocrino-sympathique (sympathique et hypophyse) entrent très vraisemblablement en ligne de compte dans l'interprétation du processus.

9. — Du point de vue thérapeutique, ces lésions seront traitées par l'électrolyse linéaire en cas de tumeurs ou taches limitées ou peu étendues, par l'électro-coagulation s'il s'agit de tumeurs volumineuses. On évitera l'exérèse chirurgicale, suivie toujours de récidence locale et de dissémination métastatique.

La radiothérapie n'est pas à conseiller, les tumeurs étant généralement radio-résistantes.

Vu : *Le Doyen,*
TIFFENEAU.

Vu : *Le Président de Thèse,*
R. LEROUX.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

